

بررسی آثار ضد التهابی و ضد دردی گیاه گشنیز (*Coriandrum sativum* L.) در حیوان آزمایشگاهی

دکتر ولی‌اله حاج‌هاشمی*، دکتر علیرضا قنادی**، دکتر بدیعه شریف***

چکیده:

بررسی و مطالعه آثار فارماکولوژیک گیاهان دارویی و ترکیبات طبیعی در حیوانات آزمایشگاهی یکی از مهم‌ترین بخش‌های مطالعات اتوفارماکولوژی (Ethnopharmacology) را در دنیا تشکیل می‌دهد. بدین وسیله خواص ویژه درمانی که در طب سنتی و عامیانه برای هر یک از گیاهان دارویی قابل شده‌اند به بوته آزمایش گذاشته و صحت و سقم ادعاهای مذکور مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. از این رو گیاه گشنیز (*Coriandrum sativum* L.) از تیره جعفری جهت ارزیابی آثار فارماکولوژیکی (ضد التهابی و ضد دردی) انتخاب گردید. در این تحقیق ابتدا طبق روش‌های استاندارد از دانه‌های گیاه، عصاره تام هیدروالکلی و عصاره پلی فنلیک تهیه و تغلیظ گردید. همچنین اسانس دانه گیاه گشنیز با استفاده از دستگاه سوکسله و حلال پنتان استخراج گردید و مورد آنالیز گاز کروماتوگرافی (GC) و گاز کروماتوگرافی/ طیف نگار جرمی (GC/MS) قرار گرفت. جهت بررسی اثر ضد التهابی از تست کاراژینان استفاده شد. در این تست ۱۰۰ میکرو لیتر سوسپانسیون کاراژینان (۱ w/v) در کف پای پوست رات تزریق شد و حجم پای رات در زمان صفر و سه ساعت بعد از تزریق کاراژینان با دستگاه پله تیز موگراف اندازه‌گیری شد. ضمناً عصاره‌ها و اسانس گیاه یک ساعت قبل از تزریق کاراژینان از راه خوراکی تجویز شد. جهت بررسی اثر ضد دردی از تست‌های فرمالین و رایدینگ استفاده شد. در تست رایدینگ اسید استیک ۱٪ به میزان ۱ ml/۱۰۰ g در صفاق موش سوری تزریق شد و تعداد راید‌ها ۱۰ دقیقه بعد از تزریق اسید استیک به مدت ۱۰ دقیقه شمارش گردید. در تست فرمالین ۵۰ میکرو لیتر فرمالدئید ۲/۵٪ در کف پای موش سوری تزریق گردید و زمان لیسیدن پا در زمان ۰-۵ (فاز حاد) و ۲۵-۴۰ (فاز مزمن) دقیقه پس از تزریق فرمالدئید توسط کرومومتر اندازه‌گیری شد. بررسی‌های انجام شده با دستگاه GC و GC/MS نشان داد که اسانس دانه گشنیز محتوی ۸۳/۱٪ لینالول است. در تست کاراژینان هیچکدام از فراکسیون‌های گیاه مؤثر واقع نشد. در تست رایدینگ نیز تنها اسانس از راه خوراکی (۴ ml/۱۰۰ g) با $P < 0.01$ مؤثر بود. اما در تست فرمالین در هر دو فاز (حاد و مزمن) تمام فراکسیون‌ها به طور تقریباً کامل توانستند زمان لیسیدن پا را در موش سوری کاهش دهند. به نظر می‌رسد که اسانس گشنیز به علت داشتن درصد بالای لینالول اثر ضد درد داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: گشنیز، ضد درد، ضد التهاب، کاراژینان، فرمالین، لینالول.

مقدمه:

باکتری‌سید و ضدقارچ برای این گیاه مشخص کرده است (۱۰، ۱۱، ۱۹).

Gray و Flatt گزارش داده‌اند که گشنیز باعث آزاد شدن انسولین شده و اثرات شبه انسولین نیز دارد (۱۴). همچنین اثرات ضد باروری این گیاه در راتهای ماده مورد مطالعه قرار گرفته است (۸) گیاه گشنیز حاوی

گشنیز با نام علمی (*Coriandrum sativum* L.)

یکی از گیاهان تیره جعفری می‌باشد (۶). در طب سنتی برای این گیاه اثرات هضم کننده غذا، ضد نفخ، ضد تهوع و استفراغ، ضد تشنج، ضد صرع، ضد ورم و ضد درد قابل بوده‌اند (۱۲، ۱۳، ۱۴). تحقیقات فارماکولوژیک اثرات کاهش دهنده قند و کلسترول خون و اثرات

*دانشیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی: اصفهان - دانشکده داروسازی - گروه فارماکولوژی - تلفن: ۷۹۲۲۶۳۰-۰۳۱۱ (مؤلف مسئول).

*** دکتر داروساز.

**دانشیار گروه فارماکوکونوزی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

اسانس و ترکیبات پلی فنلیک است (۱۲،۱۹) و مشخص شده که فراکسیون پلی فنلیک بعضی گیاهان دارویی نظیر چای سبز و مرزه اثرات ضد التهاب دارند (۱۵،۱۶،۱۸). با توجه به موارد فوق و با در نظر گرفتن استفاده سنتی از گیاه گشنیز به عنوان داروی ضد ورم و ضد درد و با استناد به این مطلب که اثرات ضد درد و ضد التهاب این گیاه تاکنون مورد مطالعه فارماکولوژیک قرار نگرفته است، تحقیق حاضر با هدف یافتن شواهد فارماکولوژیک برای این آثار صورت گرفت.

مواد و روشها:

تهیه و شناسایی گیاه:

دانه گیاه گشنیز از بازار اصفهان تهیه و صحت نام علمی آن توسط گیاهشناسان مرکز تحقیقات کشاورزی استان اصفهان تأیید گردید.

روش تهیه عصاره تام هیدروالکلی:

برای تهیه عصاره تام از روش خیساندن بوسیله دستگاه پرکولاتور استفاده شد. برای این کار مقداری از گیاه مورد نظر به وسیله آسیاب برقی پودر شده و از الکل ۷۰ درصد به عنوان حلال استفاده گردید.

مخلوط پودر گیاه و الکل ۷۰ درصد در دستگاه پرکولاتور به مدت ۴۸ ساعت در محیط آزمایشگاه قرار داده شد و بعد از صاف شدن بوسیله قیف بوختر، توسط دستگاه تقطیر در خلاء (روتاری) به اندازه ۱/۳ حجم اولیه کاهش داده شد. سپس توسط بن ماری تغلیظ و عصاره آن در یخچال نگهداری شد (۷،۱۵).

روش تهیه عصاره پلی فنلیک:

برای تهیه عصاره پلی فنلیک از الکل ۹۰ درصد در مرحله اول استفاده شد که به نسبت ۳ به ۱ با پودر گیاهی مخلوط و سپس به مدت حداقل ۲۴ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار گرفت. در ادامه مخلوط حاصله در حدود ۲ ساعت بوسیله همزن (شیکر) به هم زده شد و سپس با قیف بوختر، عصاره از تفاله جدا گردید. در

مرحله دوم به تفاله الکل ۵۰ درصد اضافه شد و مراحل قبلی مجدداً تکرار و حاصل دو مرحله قبل به هم افزوده شد و با دستگاه تقطیر در خلاء (روتاری) حجم به ۱/۳ کاهش داده شد (۱۵،۲۰).

برای جدا سازی چربی ها و ترپنوئیدها، گزانتوفیل ها، کلروفیل ها و برخی از ترکیبات غیر قطبی، محلول فوق چندین بار با کلروفرم دکانته وفاز کلروفرمی دور ریخته شد و فاز پلار که محتوی ترکیبات پلی فنلیک بود بوسیله دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ و در نهایت توسط بن ماری در کروزه به غلظت دلخواه رسید و در یخچال جهت استفاده بعدی نگهداری گردید (۱۵،۲۰).

روش تهیه اسانس پنتانی از گشنیز:

به علت حلالیت اسانس گشنیز در آب و اشکال در جدا سازی آن، روش استفاده از دستگاه تقطیر با آب مؤثر واقع نشد. از این رو جهت استحصال اسانس از روش سوکسله و حلال پنتان استفاده گردید در این مورد حلال پنتان و پودر دانه گیاه به نسبت ۵ به ۱ بکار رفت، سپس حاصل عصاره (پنتانی) استخراج و تغلیظ شد و برای مصرف بعدی در یخچال نگهداری شد (۵،۷).

روش آنالیز اسانس گیاه با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC):

در این بررسی اسانس گیاه با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی با مشخصات زیر و با استفاده از استانداردهای مربوطه مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج ثبت شد.

- دستگاه GC مدل: PERKIN-ELMER ۸۵۰۰
- نوع ستون: Capillary column BP-1
- قطر داخلی ستون: ۰/۲۵ mm
- ضخامت لایه پوشاننده: ۰/۲۵ μ m
- برنامه حرارتی: ۶۰-۲۷۵ °C (۴ °C/min)
- دمای اطاقک تزریق: ۲۷۵ °C
- دمای رد یاب: ۲۸۰ °C

شد و اختلاف حجم به عنوان میزان ادم در نظر گرفته شد (۲۳،۲۴).

عصاره تام و پلی فنلیک گشنیز با دوز ۱g/kg و ۵g/kg و اسانس پنتانی با دوز ۱ ml/kg و ۴ml/kg از راه خوراکی به کار رفت. در گروه کنترل حامل (۱ml/kg) و در گروه شاهد مثبت دگزامتازون از راه زیر جلدی (۱ml/kg) بکار رفت.

ارزیابی اثر ضد درد :

در این قسمت از موش های سوری نر با وزن ۲۵-۳۵ گرم و در گروه های ۶ تایی استفاده شد. دو تست رایدینگ ناشی از اسید استیک و تست فرمالین برای ارزیابی اثر ضد درد مورد استفاده قرار گرفت (۱۵،۱۶،۲۳،۲۴). در تست اول اسید استیک ۱ درصد (۱ ml/ ۱۰۰g) از راه داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. ۱۰ دقیقه بعد در یک دوره ۱۰ دقیقه ای تعداد پیچش ها و تویچ های شکمی شمارش گردید و میانگین های مربوط به گروه های تست با گروه کنترل، آنالیز آماری شد. در این تست عصاره تام و پلی فنلیک با دوزهای ۱۰۰g/ ۸۰۰، ۴۰۰، ۲۰۰ و اسانس پنتانی با دوزهای ۱۰۰g/ ۴۰۰۰، ۱۰۰۰، ۲۵۰ از راه خوراکی به کار رفت. در تست فرمالین ۵۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵ درصد حجم در حجم (V/V) کف پای راست حیوانات تزریق شد و در زمان ۵-۱۰ دقیقه (فاز اول) و ۲۵-۳۰ دقیقه (فاز دوم) مدت زمان لیسیدن پا با استفاده از کروномتر اندازه گیری شد. در تست فرمالین عصاره تام و پلی فنلیک با دوزهای ۱۰۰g/ ۱۶۰۰، ۸۰۰، ۴۰۰ و اسانس پنتانی دوزهای ۱۰۰g/ ۱۰۰۰، ۲۰۰، ۵۰ از راه خوراکی به کار رفت.

نتایج :

الف- نتایج فارماکوکینوزی :

از هر ۱۰۰ گرم دانه پودر شده گیاه گشنیز، ۱۱/۷۵ گرم عصاره تام قوام یافته و ۸/۵۷ گرم

- سرعت گاز حامل: ۲ ml/min

روش آنالیز اسانس گیاه با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل به طیف نگار جرمی (GC/MS):

طیف بینی جرمی تکنیکی است که در حال حاضر جهت آنالیز ترکیبات آلی و به ویژه جهت تشخیص و تعیین ساختمان مولکولی مورد استفاده قرار می گیرد (۲).

در دستگاه GC/MS مواد متشکله اسانس ابتدا توسط کروماتوگرافی گازی جداسازی و سپس به کمک قسمت طیف نگاری جرمی شناسایی می شود. مشخصات دستگاه فوق به شرح زیر است:

-دستگاه GC مدل (Hewlett Packard 6890)

-نوع ستون: ستون موئینه HP-5MS با طول ۳۰ متر

-قطر داخلی ستون: ۰/۲۵mm

-ضخامت لایه پوشاننده: ۰/۲۵μm

-برنامه حرارتی: ۶۰-۲۸۰ °C (۴ °C/min)

-دمای اطاقک تزریق: ۲۷۵ °C

-گاز حامل: هلیوم

-سرعت گاز حامل: ۲ ml/min

-نسبت split: ۱:۵۰

-دستگاه MS مدل:

Hewlett Packard 6890 Mass Selective Detector

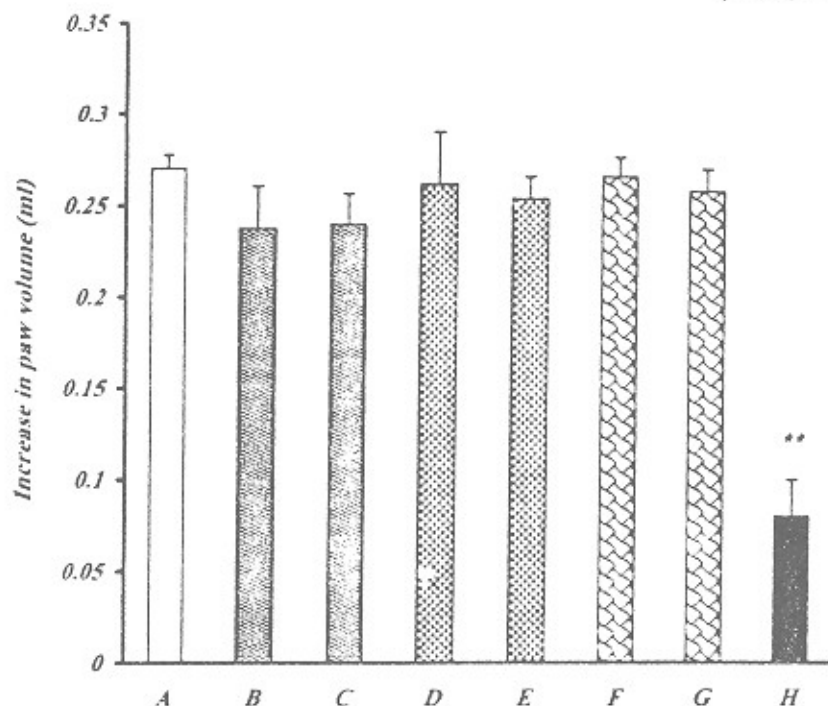
-ولتاژ یونیزاسیون: ۱۷۰ EV

-مد یونیزاسیون: EI

-دمای منبع یونیزاسیون: ۲۰۰ °C

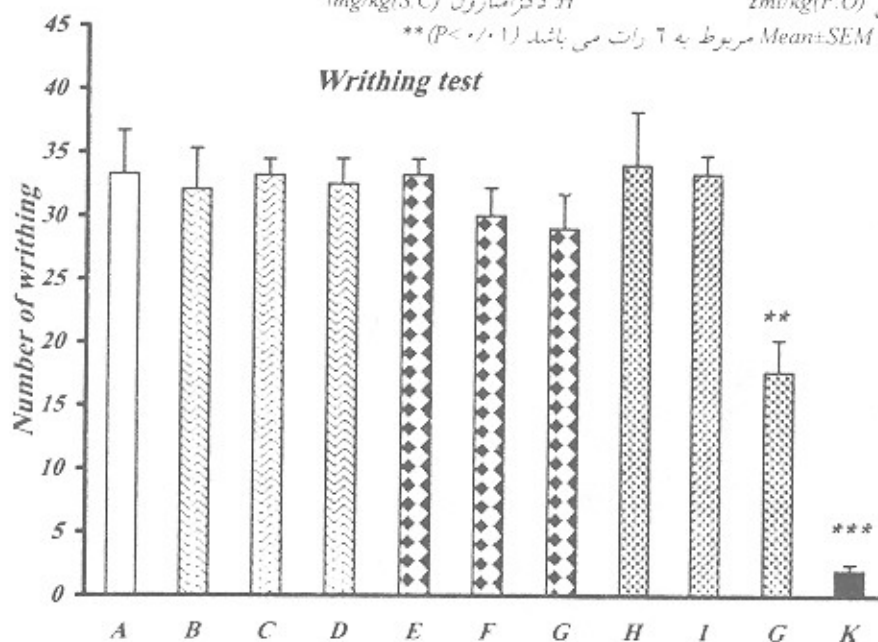
ارزیابی اثر ضد التهاب :

در این قسمت از رات های نر از نژاد ویستار و با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم در گروه های ۶ تایی استفاده شد. ۱۰۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون ۱ درصد وزن در حجم (W/V) کاراژینان در کف پای راست حیوانات تزریق شد و حجم پا بلافاصله پس از تزریق و ۳ ساعت بعد با استفاده از دستگاه پله تیزموگراف جیوه ای اندازه گیری



نمودار شماره ۱: مقایسه اثر ضد التهابی عصاره تام، عصاره پلی فنلیک، اسانس (پتانی) گیاه گشنیز (P.O) و گروه های شاهد و دگزامتازون با استفاده از تست کاراژینان

A: گروه شاهد، حامل 1ml/kg(P.O) B: عصاره تام 1g/kg(P.O) C: عصاره تام 5g/kg(P.O)
 D: عصاره پلی فنلیک 1g/kg(P.O) E: عصاره پلی فنلیک 5g/kg(P.O) F: اسانس پتانی 1ml/kg(P.O)
 G: اسانس پتانی 1ml/kg(P.O) H: دگزامتازون 1mg/kg(S.C)
 نتایج به صورت Mean±SEM مربوط به ۶ رات می باشد (P<0.01) **



نمودار شماره ۲: اثر ضد دردی عصاره تام، پلی فنلیک، اسانس (پتانی) گیاه گشنیز (P.O) و گروه های شاهد و مورفین با استفاده از اسید استیک

A: گروه شاهد، حامل 1ml/100 g(P.O) B: عصاره تام 200mg/100 g(P.O) C: عصاره تام 400mg/100 g(P.O)
 D: عصاره تام 800mg/100 g(P.O) E: عصاره پلی فنلیک 200mg/100 g(P.O) F: عصاره پلی فنلیک 400mg/100 g(P.O)
 G: عصاره پلی فنلیک 800mg/100 g(P.O) H: اسانس (پتانی) 250µl/100 g(P.O) I: اسانس (پتانی) 500µl/100 g(P.O)
 J: اسانس (پتانی) 1ml/100 g(P.O) K: مورفین 1ml/100 g(I.P)
 نتایج به صورت Mean±SEM مربوط به ۶ موش سوری می باشد (P<0.001) *** (P<0.01) *

اثر ضد درد در تست راینینگ:

همانطور که در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود اثر ضد دردی مرفین بسیار بارز بود ($P < 0.001$) در حالی که عصاره تام و پلی فنلیک در دوزهای به کار رفته اثر ضد درد ناچیزی داشتند که این مقادیر از نظر آماری معنی دار نبود. اثرات ضد درد اسانس با دوزهای ۱ ml/۱۰۰ g و ۲۵۰ µl/۱۰۰ g از نظر آماری معنی دار نبود و اسانس فقط با دوز ۴ ml/۱۰۰ g که دوز بالایی محسوب می شود توانست به میزان ۴۷ درصد تویچ های شکمی ناشی از اسید استیک را مهار کند ($P < 0.01$).

اثر ضد درد در تست فرمالین:

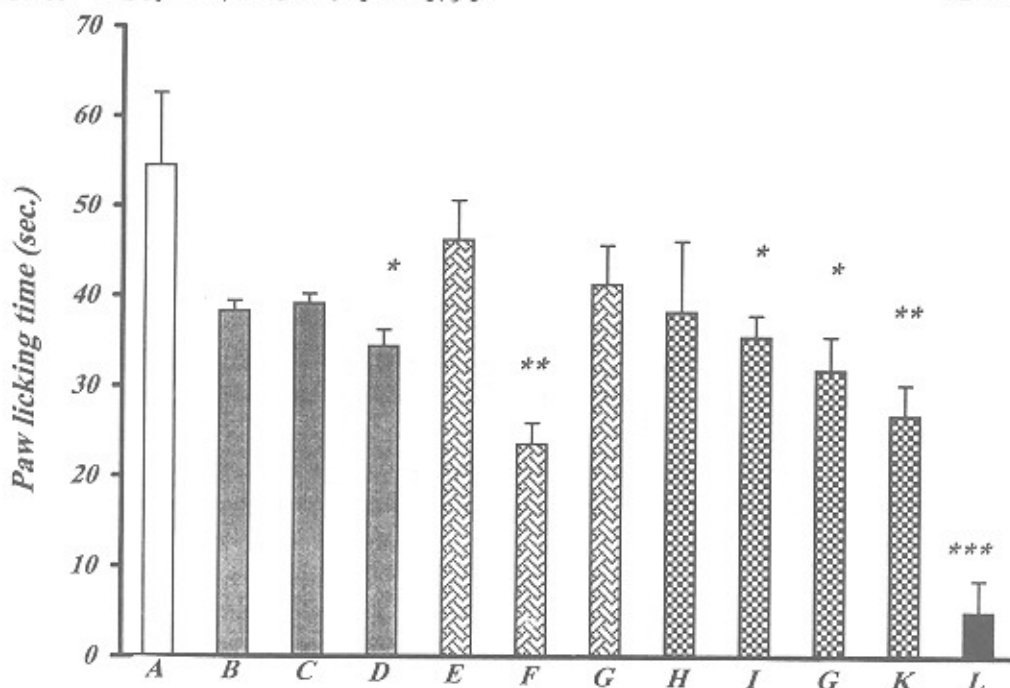
عصاره تام با دوزهای ۱۶۰۰ mg/۱۰۰ g و با $P < 0.05$ درد فاز اول فرمالین را مهار کرد (نمودار شماره ۳) در فاز دوم عصاره تام با دوزهای ۱۶۰۰ mg/۱۰۰ g، ۸۰۰ و ۴۰۰ مؤثر بود (نمودار شماره ۴). به طوری که دوزهای فوق

عصاره پلی فنلیک به دست آمد. میزان اسانس پنتانی نیز ۱/۶ درصد بود. آنالیز GC/MS و GC اسانس پنتانی اجزای زیر را مشخص کرد: لینالول (۸۳/۱)، گاماترینین (۷/۴)، آلفا پینن (۶/۸)، لیمونن (۱/۴) و پاراسیمن (۱/۲) برخی از ترکیبات با غلظت ناچیز در این اسانس شناسایی نشد.

بنتایج فارماکولوژی:

تست کارائینان

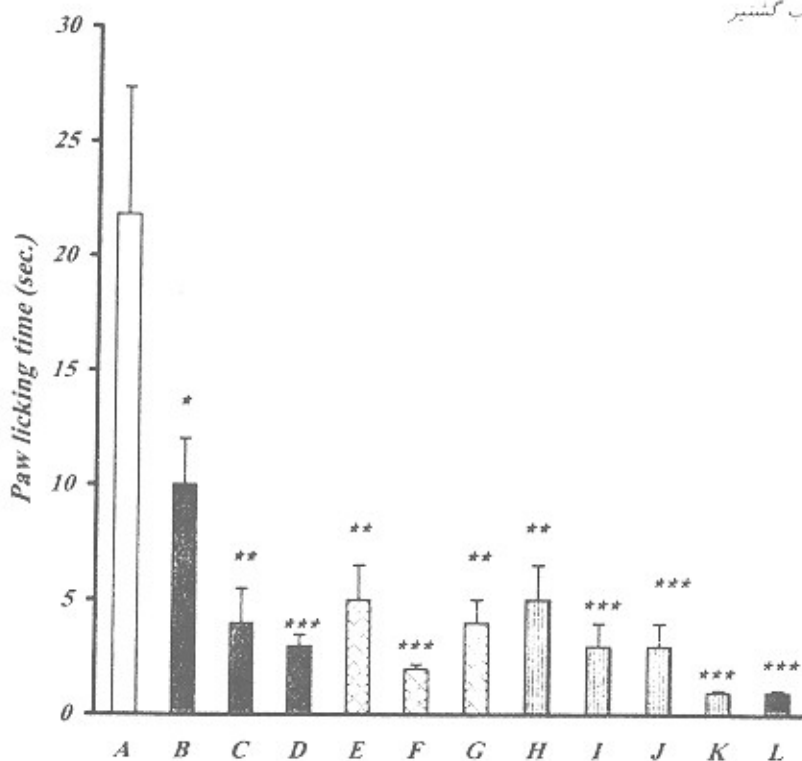
همانطور که در نمودار شماره ۱ ملاحظه می شود عصاره تام گشنیز با دوزهای ۵ g/kg و ۱ فقط حدود ۱۱ درصد کاهش التهاب ایجاد کرد در حالی که این اثر در مورد دگزانتازون ۷۰ درصد بود. عصاره پلی فنلیک با دوزهای ۵ g/kg، ۱، به ترتیب ۳/۷۱ و ۵/۹ درصد مهار التهاب ایجاد کرد. اسانس پنتانی نیز اثر ضد التهاب قابل ملاحظه ای نداشت.



نمودار شماره ۳: اثر ضد دردی عصاره تام، عصاره پلی فنلیک و اسانس (پنتانی) گیاه گشنیز (P.O) و گروه های شاهد و مرفین در فاز اول تست فرمالین.

A: گروه شاهد، حامل ۱ ml/۱۰۰ g (P.O) B: عصاره تام ۴۰۰ mg/۱۰۰ g (P.O) C: عصاره تام ۸۰۰ mg/۱۰۰ g (P.O) D: عصاره تام ۱۶۰۰ mg/۱۰۰ g (P.O) E: عصاره پلی فنلیک (P.O) F: عصاره پلی فنلیک ۸۰۰ mg/۱۰۰ g (P.O) G: عصاره پلی فنلیک ۱۶۰۰ mg/۱۰۰ g (P.O) H: اسانس (پنتانی) ۵۰ µl/۱۰۰ g (P.O) I: اسانس (پنتانی) ۱۰۰ µl/۱۰۰ g (P.O) J: اسانس (پنتانی) ۲۰۰ µl/۱۰۰ g (P.O) K: اسانس پنتانی ۱ ml/۱۰۰ g (P.O) L: مرفین ۱ ml/۱۰۰ g (I.P.)

نتایج به صورت Mean ± SEM مربوط به ۶ موش سوری می باشد ($P < 0.001$) *** ($P < 0.01$) ** ($P < 0.05$) *



نمودار شماره ۴: اثر ضد دردی عصاره تام، عصاره پلی فنلیک، اسانس (پتانی) گیاه گشنیز (P.O) و گروه های شاهد و مورفین در فاز دوم تست فرمالین.

A: گروه شاهد، حامل 1ml/100 g (P.O)
 B: عصاره تام 1600mg/100 g (P.O)
 C: عصاره تام 800mg/100 g (P.O)
 D: عصاره تام 400mg/100 g (P.O)
 E: عصاره پلی فنلیک 1600mg/100 g (P.O)
 F: عصاره پلی فنلیک 800mg/100 g (P.O)
 G: عصاره پلی فنلیک 400mg/100 g (P.O)
 H: اسانس (پتانی) 50µl/100 g (P.O)
 I: اسانس (پتانی) 200µl/100 g (P.O)
 J: اسانس (پتانی) 100µl/100 g (P.O)
 K: اسانس پتانی 1ml/100 g (P.O)
 L: مورفین 1ml/100 g (I.P.)

نتایج به صورت Mean±SEM مربوط به 6 موش سوری می باشد (***P<0.001) ** (P<0.01) * (P<0.05).

دارویی ضد التهاب، در این مطالعه هیچکدام از فراکسیون های گشنیز در دوزهای به کار رفته اثرات ضد التهاب نداشتند. در تست رایدینگ فراکسیون های تام و پلی فنلیک هیچکدام مؤثر نبودند و فقط اسانس با دوز 4 ml/100 g توانست به میزان 47 درصد توئیچ ها را کاهش دهد. از آنجائی که اسانس این گیاه حاوی 83/1 درصد لینالول است شاید بتوان این اثر را به لینالول ربط داد. در تحقیقی که توسط Ghelardini و همکارانش انجام شد. مشخص شد که لینالول اثر بی حس کنندگی موضعی دارد (۱۳) و شاید همین اثر در مهار توئیچ های ناشی از اسید استیک نقش داشته باشد.

در تست فرمالین عصاره تام، پلی فنلیک و اسانس اثر ضد درد داشتند. تست فرمالین مدل معتبرتری از دردهای بسالینی است (۲۲). در فاز اول در اثر

به ترتیب به میزان ۵۴، ۸۱ و ۸۶ درصد درد فاز دوم را مهار کردند و مورفین توانست به میزان ۹۵ درصد درد را تخفیف دهد. اثرات عصاره پلی فنلیک بر فاز اول و دوم تست فرمالین در نمودارهای شماره ۳ و ۴ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می شود عصاره پلی فنلیک با دوزهای 400، 800 و 1600 mg/100 g به ترتیب به میزان ۷۷، ۹۰ و ۸۱ درصد درد فاز دوم فرمالین را کاهش داده اند.

اسانس (به جز دوز 50 µl/100 g) فاز اول را مهار کرد و اثرات تمام دوزهای به کار رفته بر روی درد فاز دوم، برجسته تر بود.

بحث:

علیرغم مصرف سنتی دانه گیاه گشنیز به عنوان

موضعی داشته است (۱۳). شاید بتوان اثر ضد درد مشاهده شده را با اثر بی حس کنندگی مرتبط دانست. Santos و همکارانش نیز نشان دادند که آلفا پینن درد ناشی از فرمالین را مهار می کند (۲۱). این ماده به میزان ۶/۸ درصد در اسانس وجود داشته و اثرات ضد درد این ماده را نیز (علیرغم درصد کم) نمی توان نادیده گرفت.

تشکر و قدردانی :

هزینه این مطالعه از محل اعتبارات طرح تحقیقاتی شماره ۷۹۱۸۰ توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان تأمین شده است.

تحریک مستقیم گیرنده های درد و انتقال آن توسط فیبرهای A دلتا درد ایجاد می شود، در حالی که در فاز دوم فیبرهای نوع C دخالت دارند و این فاز منعکس کننده یک درد التهابی است (۱۷). با وجودی که فراکسیون های مختلف در تست فرمالین، خصوصاً فاز دوم که منعکس کننده یک درد التهابی است اثر ضددرد خوبی نشان دادند اما به نظر نمی رسد که اثرات فوق از طریق مهار التهاب ایجاد شده باشند، زیرا هیچکدام از فراکسیون ها در تست کاراژینان نیز اثر ضد التهابی نشان ندادند. Bittencourt و همکارانش نشان دادند که لیدوکائین می تواند درد ناشی از فرمالین را در هر دو فاز مهار کند (۹). از آنجایی که عصاره تام و اسانس گشنیز حاوی لینالول هستند و این ماده اثر بی حس کنندگی

منابع :

۱. ابوعلی سینا شیخ الرئيس. قانون در طب، کتاب دوم. ترجمه: شرفکندی عبدالرحمان. انتشارات سروش، تهران: ۷-۱۹۶، ۱۳۶۶.
۲. افشارپور سلیمان. روش های نوین تجزیه دستگاهی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان: ۵۴-۴۲، ۵۸-۵۴، ۱۳۷۲.
۳. امین غلامرضا. گیاهان دارویی سنتی ایران. جلد اول، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ۱۰۳، ۱۳۷۰.
۴. زرگری علی. گیاهان دارویی. جلد دوم. انتشارات دانشگاه تهران، تهران. ۹۰-۵۶۸، ۱۳۶۷.
۵. صمصام شریعت هادی. عصاره گیری و استخراج مواد موثره گیاهان دارویی و روش های شناسایی و ارزشیابی آنها. انتشارات مانی اصفهان. ۱۹-۵، ۱۳۷۱.
۶. قهرمان احمد. فلور رنگی ایران. جلد دهم، مؤسسه تحقیقات جنگل های و مراتع کرج. ۱۱۷۳، ۱۳۷۶.
۷. مومنی تاج خانم. عصاره های گیاهی. انتشارات شهید رضا، تهران. ۷-۴۳، ۱۳۷۹.
8. Al-Said MS.; Al-Khamis KI.; Islam MW.; Parmar MS.; et al. Post-coital antifertility activity of the seeds of coriandrum sativum. J Ethnopharmacol, 21(2): 165-73, 1987.
9. Bittencourt AL.; Takahashi RN. Mazindole and lidocaine are antinociceptive in the mouse formalin model: involvement of dopamine receptor. Eur J Pharmacol, 330: 109-13, 1997.
10. Chithra V.; Leelamma S. Hypolipidemic effect of coriander seeds-mechanism of action. Plant Food Hum Nutr, 51(2): 167-72, 1997.
11. Chithra V.; Leelamma S. Coriandrum sativum changes the levels of lipid peroxides and activity of enzymes in experimental animals. Indian J Biophys, 36(1): 59-61, 1999.
12. Evans WC. Volatile oils and resins. In: Evans WC. Trease and evans' pharmacognosy: From Bailliere Tindall. London: UK, 13th ed. 437-8, 1989.
13. Ghelardini C.; Galeotti N.; Salvatore G.; Mazzanti G. Local anaesthetic activity of the essential oil of Lavanulaangustifolia Mill. Planta Med, 65: 700-3, 1999.
14. Gray AM.; Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant coriandrum sativum. Br J Nutr, 81(3): 203-9, 1999.

15. Hajhashemi V.; Ganadi A.; Pezeshkian SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of *satureja hortensis* L. extract and essential oil. *J Ethnopharmacol*, 82(2-3): 83-7, 2002.
16. Haqqi TM.; Anthony DD.; Gupta S.; Ahmad N.; et al. Prevention of collagen -induced arthritis in mice by apolyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci*, 96(8): 5424-9, 1999.
17. Hunskaar S.; Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non inflammatory. *Pain*, 103: 103-14, 1987.
18. Katiyar SK.; Matsui MS.; Elmets CA.; Mukhtar H. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. *Photochem Photobiol*, 69(2): 148-52, 1999.
19. Leung AY. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics: from John Wiley & Sons. New York: USA, 2nd ed. 193-5, 1980.
20. Markham KR. The techniques of flavonoid identification: From Academic Press. London: UK, 15-16, 1982.
21. Santos FA.; Rao VSN.; Silveira ER. Investigation on the antinociceptive effect of *psidium guajave* leaf essential oil and its major constituents. *Phytother Res*, 12: 24-7, 1998.
22. Tjolsen A.; Berge OG.; Hole K.; Hunskaar S.; et al. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51: 5-17, 1992.
23. Turner RA. Analgesics. In: Turner RA. Screening methods in pharmacology: From Academic Press. New York: USA, 100-17, 1965.
24. Vogel HG. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic. In: Vogel HG.; Vogel WH. Drug discovery and evaluation: From Springer. Berlin: Germany, 360-421, 1997.